



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA



NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

CARMEN PRAVIA SÁNCHEZ

FACULTAD DE FARMACIA – UNIVERSIDAD DE SEVILLA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL**

CARMEN PRAVIA SÁNCHEZ

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, septiembre 2016

Departamento de Microbiología y Parasitología

Tutor: Rafael Ruiz de la Haba

Trabajo de revisión bibliográfica

ÍNDICE

❖ RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	6
3. METODOLOGÍA.....	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1. Microbiota y EII	9
4.2. Terapias biológicas novedosas actualmente empleadas para el tratamiento de la EII.....	11
4.2.1. Probióticos y prebióticos.....	11
4.2.2. Anticuerpos monoclonales	13
4.2.2.1. Anticuerpos anti-TNF- α	13
4.2.2.2. Anticuerpos anti-integrinas.....	18
4.2.3. Trasplante de materia fecal	21
4.3. Otras terapias biológicas novedosas en investigación para el tratamiento de la EII	24
4.3.1. Células madre.....	24
4.3.2. Terapia con helmintos.....	30
4.3.3. microARN	30
5. CONCLUSIONES.....	32
6. BIBLIOGRAFÍA.....	34

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) define a un grupo de enfermedades distintas que comparten como característica el producir inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Los dos principales tipos de EII son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC).

En este trabajo vamos a realizar un estudio de las nuevas terapias biológicas utilizadas para el tratamiento de la EII. Son muchos los estudios existentes sobre dicha enfermedad, cosa que facilita el análisis de nuestro objetivo. Sin embargo, la etiología multifactorial de la EII hace que el hallazgo de estas nuevas terapias para su tratamiento se complique.

En base a esto, el principal propósito en el que se centran las nuevas líneas de investigación, es en encontrar un método individualizado para cada paciente, de tal manera que logremos una máxima calidad de tratamiento tanto en seguridad como en efectividad.

Las principales terapias innovadoras en las que nos centramos para el tratamiento de la EII son: el uso de probióticos y prebióticos, anticuerpos monoclonales (anti TNF- α y anti-integrina), el trasplante de materia fecal y el empleo de células madre.

A excepción de las células madre, cuyos ensayos solo se han realizado sobre animales, todas son empleadas a día de hoy, sin embargo, se siguen necesitando de más estudios de investigación en profundidad de cada una de ellas para minimizar sus efectos secundarios y mejorar su uso.

Este trabajo integra los datos obtenidos en múltiples ensayos clínicos existentes sobre estos métodos para realizar, principalmente, una evaluación de la seguridad y efectividad de cada uno de ellos.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, microbiota intestinal, nuevas terapias, ensayos clínicos.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término que engloba un conjunto de enfermedades que tienen una característica común, y es que todas cursan con la inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes localizaciones debido a una agresión inmunológica (Mendoza y cols., 2007). Entre las dos principales patologías se encuentran la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas son de etiología desconocida e intercalan brotes de actividad con periodos de remisión. La CU cursa con una inflamación difusa de la mucosa del colon. Dicha inflamación empieza en el recto y se extiende gradualmente a lo largo de todo el órgano con el tiempo. Sin embargo, la EC consiste en la inflamación de cualquier zona del aparato digestivo desde la boca hasta el ano, siendo el íleon terminal y el ciego las más frecuentemente afectadas. Además existe una tercera entidad denominada colitis indeterminada (CI) en la que se presentan conjuntamente manifestaciones propias de las dos anteriores y, que con el tiempo, se decanta por alguno de los dos diagnósticos (Medina y cols., 2014).

El tratamiento farmacológico convencional se basa principalmente en aminosalicilatos con acción antiinflamatoria, corticosteroides como potentes inmunosupresores y antiinflamatorios, inmunomoduladores y antibióticos en casos de inflamación e infección (Head y Jurenka, 2003).

Entre las terapias más comunes se incluyen el uso de aminosalicilatos en los casos leves a moderados, así como para mantener los estados de remisión y el uso de corticosteroides en casos moderados a graves, durante periodos agudos y en aquellos casos en los que la enfermedad es refractaria a otros tratamientos (Head y Jurenka, 2003). Por otro lado, los inmunosupresores son fármacos utilizados para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad y para aquellos casos graves en los que otros tratamientos, como el uso de esteroides, ya no son eficaces (Medina y cols., 2014). Además existen otras medidas no farmacológicas que ayudan a la mejora del paciente y de la propia enfermedad. Entre estas medidas se encuentran la dieta y la psicoterapia. Una dieta elemental puede variar en función de las necesidades de cada persona, pero parece ser que la mejora se debe a la influencia de la dieta en la microbiota intestinal, cuya composición se mejora con el estado nutricional (Head y Jurenka, 2004; Pajares, 2010). La psicoterapia no cura la enfermedad, pero si ayuda muy satisfactoriamente al aumento de la colaboración y receptividad del paciente, alivio del estrés, facilita la descarga emocional, resuelve problemas psicológicos

que surgen durante el transcurso de la enfermedad como depresiones, tristeza, ansiedad, inseguridad, miedo (Pajares, 2010). De manera individualizada, cabría mencionar algunas sustancias como la nicotina, melatonina, heparina y estrógenos y dihidroepiandrosterona (DHEA) que han resultado ser beneficiosas y con efecto protector en el caso de CU (Head y Jurenka, 2003).

A pesar de todo esto, el mejor conocimiento de la etiopatogenia de la EII ha contribuido al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos cuya acción va dirigida contra diferentes factores inmunológicos e inflamatorios implicados en la regulación y mantenimiento de la enfermedad, así como a la investigación de novedosas terapias hasta ahora nunca vistas.

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

Son muchos los conocimientos que a día de hoy se tienen sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y que nos permiten establecer relativamente buenos tratamientos a los diferentes pacientes. Dichos tratamientos convencionales podemos dividirlo en dos grandes grupos: tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico.

Sin embargo, estos conocimientos no son suficientes, sobre todo, para aquellas personas refractarias a los tratamientos convencionales. Es por ello, por lo que aún queda mucho trabajo de investigación por delante que nos ayude al desarrollo de terapias novedosas, encaminadas especialmente, a su aplicación de manera individualizada.

Teniendo en cuenta lo anterior, los objetivos concretos de este TFG son los siguientes:

- Estudiar la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la EII.
- Analizar el uso, eficacia y seguridad de las nuevas terapias biológicas empleadas actualmente en el tratamiento de la EII, en concreto el uso de probióticos y prebióticos, anticuerpos monoclonales y el trasplante de materia fecal.
- Conocer otras terapias biológicas novedosas que se encuentran en fases iniciales de ensayos clínicos.

3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos nacionales e internacionales, con el fin de encontrar libros, documentos técnicos, tesis doctorales o artículos, que fueran de utilidad para la resolución de los objetivos propuestos.

En primer lugar, se realizaron las búsquedas en español, siendo la primera la realizada en el catálogo de la biblioteca de la Universidad de Sevilla FAMA y SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), con la obtención de textos que sirvieron de apoyo en el desarrollo del trabajo.

Además, se llevó a cabo la búsqueda en bases de datos internacionales de lengua inglesa como Scopus (www.scopus.com), ISI Web of Knowledge (www.webofknowledge.com), ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com>), NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) (www.nice.org.uk), Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) y UpToDate (www.uptodate.com). Éstos fueron de gran utilidad para la búsqueda de trabajos científicos, en su mayoría de índole experimental. Los textos se tradujeron gracias a los conocimientos del idioma inglés del alumno apoyado del empleo de diccionarios y traductores online. La búsqueda se centró en una serie de palabras claves: nuevas terapias, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento, ensayos clínicos, etc.

Una vez encontrados los diferentes artículos, se realizó una selección de aquellos artículos que estuvieran directamente relacionados con este trabajo. Tras la lectura de los respectivos resúmenes, se realizó una segunda criba llegando a una recopilación de artículos con información interesante. Finalmente, se profundizó en la lectura de estos últimos artículos seleccionados, los cuales nos permitieron llevar a cabo los objetivos buscados.

Los criterios de exclusión a la hora de seleccionar la información fueron la restricción de cualquier documento que no tuviera relación con los objetivos de este trabajo, así como aquellos textos encontrados en internet cuya procedencia no fuera fiable o sin referencia bibliográficas.

Cabe mencionar que algunos de los trabajos mencionados en la bibliografía se emplearon con el objetivo de enriquecer el texto y aportar una visión de la gran diversidad de trabajos experimentales que existen sobre el tema en cuestión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los últimos años se ha producido un notable avance en el conocimiento de los factores involucrados en la iniciación y perpetuación de la EII. En general, se ha sugerido que la incorrecta interacción entre la genética y el ambiente propiciaría un desajuste en la regulación del sistema inmunológico que acabaría lesionando el propio organismo. No obstante, hoy por hoy, no se ha conseguido identificar con exactitud los complejos mecanismos fisiopatológicos implicados en la EII debido a que se necesitarían modelos experimentales que recreen una organización completa y compleja como la del ser humano para poder profundizar en la etiopatología (Mañé, 2007).

En esta línea de investigación es en la que se centran los estudios relacionados con las nuevas terapias para el tratamiento de la EII.

4.1. MICROBIOTA Y EII

El intestino humano es el hábitat natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos. Dicha población está formada por una serie de especies nativas que se adquieren al nacer y colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal (TGI) y otras que se ingieren a través de los alimentos y que transitan temporalmente por el tubo digestivo. Y entre todas ellas existe una relación de simbiosis con el hospedador humano (Guarner, 2011).

El enorme número de especies existentes en el TGI llega a hacer casi imposible la tarea de definir el papel específico de cada una de las bacterias (Chermesh y Shamir, 2009). La microbiota intestinal es la segunda más abundante en cantidad y biodiversidad del organismo humano seguida de la respiratoria (Sepúlveda y cols., 2008). Además, se establece relativamente pronto. En neonatos aparece una microbiota principalmente epitelial que, tras la ingesta de diversos alimentos y la deglución de diferentes bacterias se irá modificando hasta la instauración de la microbiota intestinal adulta. Esta microbiota va cambiando a lo largo de todo el TGI. Los microorganismos con la mayor representación dentro de la microbiota oral incluyen *Streptococcus*, *Actinomyces*, *veillonellas*, *Fusobacterium*, *Porphromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Nisseria*, *Haemophilus*, *Eubacteria*, *lactobacterium*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*,

Staphylococcus, y Propionibacterium (Avila y cols., 2009). Son embargo, en el esófago no existe microbiota permanente ya que es un conducto a través del cual la comida va arrastrando los posibles microorganismos que pudiera haber en él. Por otra parte, en el estómago, debido a su acidez, se inhibe el crecimiento microbiano y apenas puede crecer *Helicobacter pylori*, microorganismo considerado patógeno. A medida que vamos descendiendo en el TGI va aumentando dicha microbiota tanto en cantidad como en biodiversidad. Ya en las primeras partes del intestino delgado, aunque es escasa, existen microorganismos tales como lactobacilos, estreptococos y levaduras. Es en el íleon donde podemos observar el aumento considerable de microorganismos con la presencia adicional de enterobacterias y especies del género *Bacteroides*. Sin embargo, es en el intestino grueso donde hay mayor predominio de especies. Es aquí donde la relación entre aerobios y anaerobios se invierte, existiendo una mayor cantidad de bacterias anaerobias. Entre las aerobias principales del intestino grueso destacan *E. coli* y otras enterobacterias, estreptococos y enterococos. Por otro lado, las anaerobias predominantes son especies de los géneros *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Eubacterium* (Bringiotti y cols., 2014).

Las principales funciones de la microbiota normal se pueden dividir en cuatro grupos: metabólicas, protectoras, inmunológicas y tróficas (Guarner, 2009; Gómez, 2011). Y es precisamente en la afectación de estas funciones en las que se basan las diversas teorías que relacionan la microbiota normal con el desarrollo de la EII (Imagen 1), ya que se ha demostrado cambios en la microbiota intestinal, tales como la aparición de bacterias patógenas, cambios en la población de bacterias comensales y una reacción anormal de dichas bacterias. En particular, hay una marcada disminución de especies del género *Bacteroides* en la microbiota intestinal, que normalmente predomina en un adulto sano (Yamamoto y Matsumoto, 2016). Además, se demuestra que disminuyen especialmente las especies del género *Clostridium*, mientras que las Enterobacterias, incluyendo *Escherichia coli*, aumentan. Además, *E. coli* es abundante en úlceras y fístulas. No obstante, se desconoce si estos cambios representan un fenómeno principal en el que estas bacterias desempeñarían un papel en la evolución de la EII o si representan un fenómeno secundario en el que la alteración inmunitaria o la inflamación induciría cambios en las bacterias aisladas (Chermesh y Shamir, 2009). Estas alteraciones sirven de referente para la investigación de nuevas terapias incluso de muchas actuales para el tratamiento de la EII (Babickova, 2015).

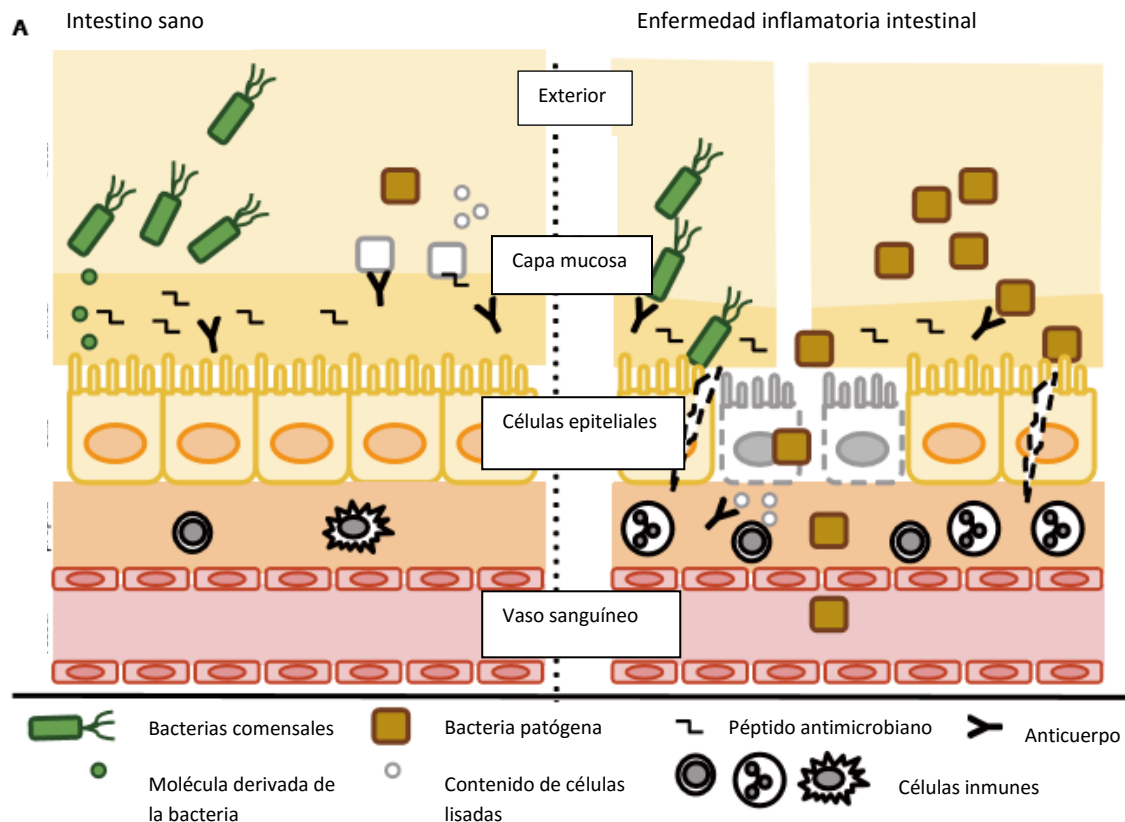


Imagen 1. Diferencia entre intestino sano e intestino con EII (adaptado de (Chermesh y Shamir, 2009).

4.2. TERAPIAS BIOLÓGICAS NOVEDOSAS ACTUALMENTE EMPLEADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EII

4.2.1. Probióticos y prebióticos

Los probióticos son microorganismos vivos específicos que, cuando se ingieren en cantidades suficientes, pueden promover la salud del huésped. Por otro lado, Los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento de bacterias y/o promueven la actividad metabólica de un número limitado de bacterias beneficiosas para el huésped. Además, los prebióticos pueden aplicarse también para mejorar la supervivencia y la acción de las bacterias probióticas ingeridas (Marquina, 2001).

Los probióticos y prebióticos pueden lograr su efecto terapéutico en la EII a través de muchos mecanismos diferentes. Influyen tanto en la composición de la microbiota

intestinal como en la alteración de las propiedades metabólicas del microbioma (Orel y Trop, 2014).

Entre los principales mecanismos defensivos de los prebióticos podemos desatacar la actividad antimicrobiana y la supresión del crecimiento bacteriano, la inmunomodulación y la iniciación de una respuesta inmune y mejora de la actividad de barrera (Damaskos y Kolios, 2008). Además, varios probióticos actúan mediante el fortalecimiento de la respuesta de células T reguladoras para la respuesta autoinmune (Orel y Trop, 2014) o incluso la reducción del pH del medio mediante la liberación de ácido láctico, permitiendo así el crecimiento de microorganismos endógenos como lactobacilos, bifidobacterias, etc. que actúan como barrera protectora del intestino y reduciendo el número de patógenos (Imagen 2).

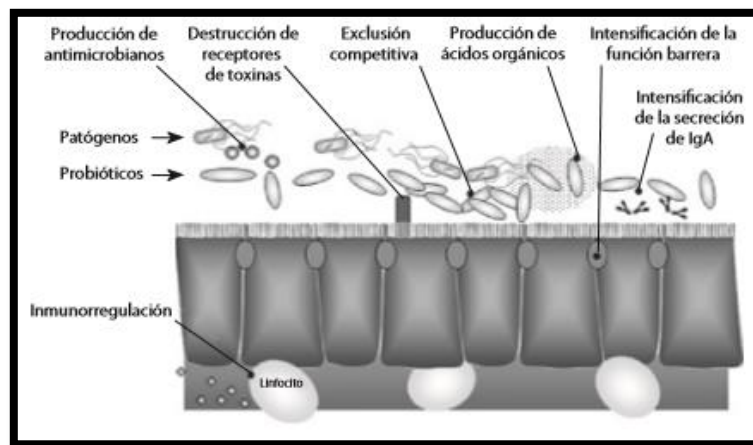


Imagen 2. Mecanismos de la actividad probiótica (adaptado de (Chermesh y Shamir, 2009).

En comparación con los probióticos, los prebióticos presentan, considerablemente, menos evidencia clínica para la terapia de la EII. Sin embargo, existen varios suplementos alimenticios, como germinados de cebada, *Plantago ovata* u oligosacáridos de soja, que podrían proporcionar algún beneficio en pacientes con EII activa o en remisión, pero se necesitan más estudios clínicos de alta calidad para confirmar su eficacia (Manzano y cols., 2012).

Los probióticos y prebióticos, sin duda tienen un gran potencial para futuras estrategias terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, se requiere de más investigación para identificar las cepas probióticas específicas o sus combinaciones y sustancias prebióticas que sean más eficientes para las terapias de diferentes tipos y etapas de la EII (Ghouri y cols., 2014).

4.2.2. Anticuerpos monoclonales

La introducción de agentes biológicos representa un nuevo paradigma en el tratamiento para la enfermedad inflamatoria del intestino. Estos medicamentos incluso reducen el número de casos que deben desembocar en una intervención quirúrgica. Muchos de estos fármacos son prometedores, pero están llenos de complicaciones y efectos secundarios.

Aunque el tratamiento de la EII con moléculas biológicas, específicamente con los anticuerpos monoclonales, presenta una alta especificidad y un mecanismo de acción dirigido, el alto coste de esta terapia todavía representa una barrera que hay que superar. Por esta razón y por ser una terapia en etapas tempranas de desarrollo, estos medicamentos se utilizan generalmente como una alternativa para los pacientes que son refractarios a los tratamientos con corticosteroides y aminosalicilatos.

La terapia con anticuerpos monoclonales podemos dividirla en dos grandes grupos. Por un lado están los fármacos anti-TNF y por otro los anti-integrina (Farrell y Peppercorn, 2016).

4.2.2.1. Anticuerpos anti-TNF- α

Entre las terapias biológicas, el uso de anticuerpos monoclonales específicos contra el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) parece ser una alternativa relevante. Estos anticuerpos pueden activar diversos mecanismos involucrados en la respuesta inmune, tales como la inducción de la apoptosis, el bloqueo de factores de crecimiento para las células Th, la producción de anticuerpos, y la activación del complemento. Hoy en día, cuatro agentes biológicos anti-TNF han sido aprobados para el tratamiento de la EII: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol y Golimumab.

El TNF es una citocina pro-inflamatoria con un papel clave en la patogénesis de enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Los medicamentos inhibidores del TNF- α ofrecen una estrategia dirigida a los receptores TNF- α específicos, de tal manera que impiden la unión del TNF- α a su receptor y con ello la respuesta inflamatoria (Imagen 3).

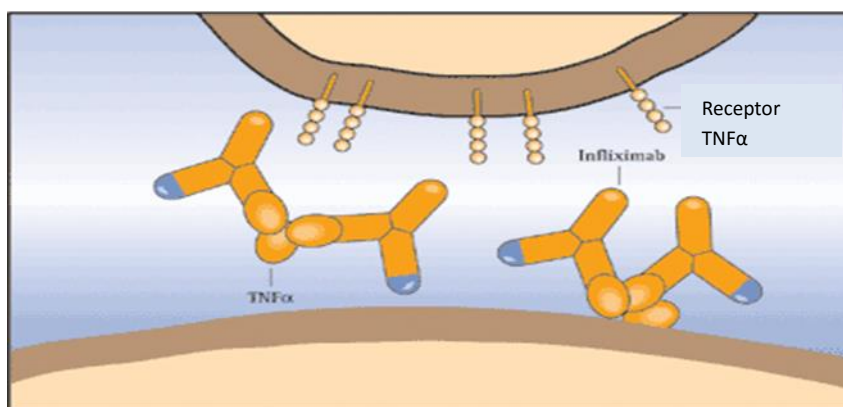


Imagen 3. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (adaptado de Asociación de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa de Alicante, 2016).

Infliximab: fue el primer anticuerpo monoclonal descubierto, y en la actualidad es el único biosimilar aprobado para su uso en la EI (Ben-Horin, 2016). Por lo general se utiliza para tratar pacientes cuya enfermedad es resistente a los esteroides, aminosalicilados e inmunomoduladores. Además, cada vez se utiliza más temprano en el curso de la enfermedad para tratar a los pacientes con un alto riesgo (Farrell y Peppercorn, 2016).

Generalmente es bien tolerado, pero se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo cabiendo la posibilidad de algunos efectos adversos raros pero graves (Bousvaros, 2016).

Infliximab es un fármaco que se administra por vía intravenosa, es por ello, por lo que su efecto adverso más común es una reacción a la infusión, que se produce en el 15 al 35% de los pacientes. Estas reacciones a la perfusión pueden presentarse en forma de síntomas agudos (opresión en el pecho, dificultad para respirar, erupciones cutáneas, vómitos y o inestabilidad de la presión arterial), o de manera retrasada (fiebre, artritis y erupción que ocurre de 2 a 14 días después de la infusión). Algunas reacciones a la infusión son causadas por anticuerpos frente a Infliximab (Ben-Horin y cols., 2016).

Hoy día existen también las terapias de combinación de Infliximab con inmunomoduladores a diferentes pautas posológicas de manera individualizada (Bousvaros, 2016). Su objetivo principal es disminuir los riesgos de la monoterapia con anticuerpos monoclonales y aumentar los beneficios, aunque dichos avances aún están en investigación. El principal problema de la terapia combinada es el aumento de riesgo de linfoma con respecto a la monoterapia. Por otro lado, entre los principales beneficios se encuentra la reducción de la tasa de formación de anticuerpos (que puede causar la pérdida de respuesta a Infliximab) y mejora las tasas de remisión en comparación con la monoterapia (Braun y Kudrin, 2016).

Adalimumab: es un fármaco utilizado en aquellos casos en los que los pacientes no responden al tratamiento con Infliximab, o que desarrollan reacciones adversas a la infusión (Bousvaros, 2016). Por ello es administrado por vía subcutánea (Fausel y Afzali, 2015). Las patentes que protegen Adalimumab expiran en 2016 y 2018 en los EE.UU. y Europa respectivamente por lo que está próximo el lanzamiento de los biosimilares (Ben-Horin y cols., 2016).

Parece que Adalimumab es un fármaco seguro y bien tolerado. Aunque no está libre de efectos adversos, la mayoría de ellos son de intensidad leve (reacción en el punto de inyección e infecciones del tracto respiratorio superior) y no requieren la retirada del fármaco. Sin embargo, existen eventos adversos graves que se han descrito aunque en baja proporción (García-Bosch y cols., 2013) entre los que destacan infecciones, linfomas, enfermedades autoinmunes y procesos desmielinizantes (Ferran y Pujol, 2008).

Certolizumab pegol: junto con Adalimumab es, probablemente, la mejor opción para los pacientes refractarios a la terapia primaria o que son dependientes de esteroides. También son de elección para los pacientes que han perdido o han tenido una reacción adversa a Infliximab (Farrell y Peppercorn, 2016).

Ambos son fármacos muy similares tanto en eficacia como en seguridad, sin embargo, la experiencia con Certolizumab pegol es menor. Por ello, no tiene una indicación explícita de mantenimiento a pesar de que los ensayos clínicos no han revelado una importante diferencia en las tasas de remisión con respecto a Adalimumab (Nikfar y cols., 2013; Sandborn y cols., 2014; Farrell y Peppercorn, 2016).

Certolizumab es administrado cada cuatro semanas por vía subcutánea siendo bien tolerado en un tratamiento a largo plazo de la enfermedad.

Golimumab: junto con Certolizumab, presentan unas patentes que expirarán a finales de esta década, y sus biosimilares se encuentran también en desarrollo (Ben-Horin y cols., 2016).

Es el más reciente agente anti-TNF administrado por vía subcutánea y es un anticuerpo monoclonal completamente humano (IgG1). Se diferencia de los otros anticuerpos debido a

su afinidad por el TNF- α y la estabilidad de la proteína. Además, se dirige a un epítipo único en la molécula de TNF- α . Los estudios *in vitro* han demostrado que la afinidad del fármaco por el factor TNF- α es superior a la de Infliximab y Adalimumab, al igual que su capacidad para neutralizarlo (Fausel y Afzali, 2015).

Golimumab presenta unos efectos secundarios similares a los anteriores anti-TNF- α por lo que puede considerarse un fármaco seguro. Es eficaz en la remisión temprana así como en el mantenimiento de la enfermedad a largo plazo (Lippert y cols., 2014; Löwenberg y cols. 2014).

Estructuralmente los anticuerpos anti-TNF- α presentan claras diferencias. Mientras que Infliximab está formado por una región variable procedente de ratón y una región constante humana, Adalimumab y Golimumab son anticuerpos completamente humanos tanto por su región variable como por su fracción constante. Por último, Certolizumab es un anticuerpo monoclonal pegilado, es decir, presenta un fragmento 'Fab' humano unido a dos moléculas de polietilenglicol con función protectora para alcanzar el lugar de acción sin ser atacado por el sistema inmunitario del paciente que lo reconocería como extraño, así como para mejorar su farmacocinética (Imagen 4).

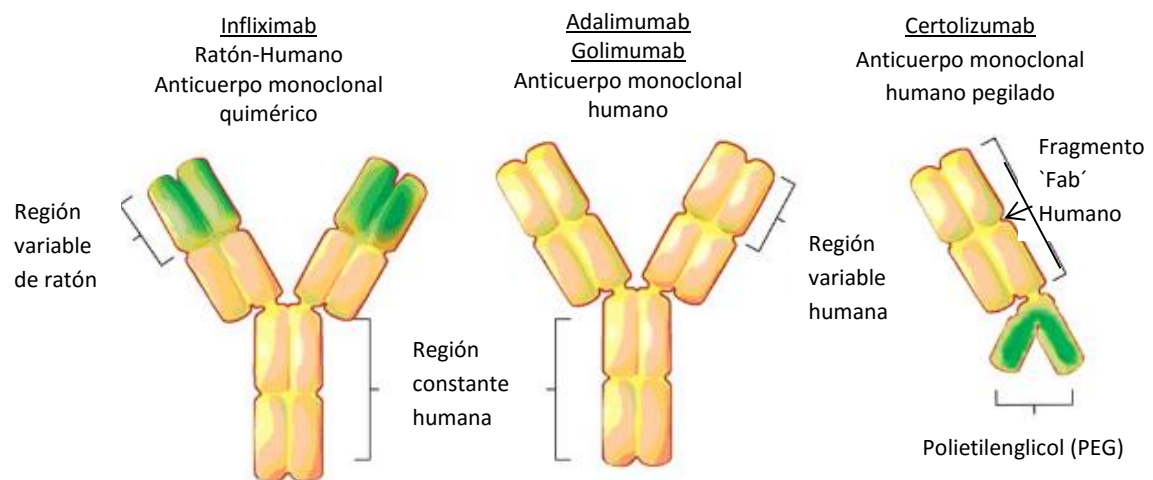


Imagen 4. Diferencia entre los distintos anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (adaptado de Ben-Horin y cols., 2016).

Es evidente que la terapia con anticuerpos monoclonales anti-TNF- α es una técnica innovadora para el tratamiento de la EII. Además, hoy en día, es de las terapias más recientes con más estudios realizados y, por tanto, la más adecuada tanto en calidad como

en seguridad. Todos estos anticuerpos monoclonales anti-TNF- α presentan actividades similares debido a su mecanismo de acción, la diferencia estriba en la eficacia de cada uno de ellos para conseguir la mayor remisión y mantenimiento de la enfermedad.

En base a los estudios realizados, podemos concluir que, el principal anti-TNF- α empleado para el tratamiento de la EI será Infiximab, logrando el mayor porcentaje de remisión. Éste va seguido de Adalimumab, Certolizumab y Golimumab en aquellos pacientes que rechacen la terapia con Infiximab. Esto es así, por que como observamos en las gráficas, Infiximab tiene un mayor porcentaje tanto de remisión de la enfermedad como de respuesta clínica (Imagen 5). Además, en base a todo lo discutido anteriormente, también se ha demostrado que presenta una mayor seguridad dado que es el anticuerpo monoclonal anti-TNF- α que ha sido sometido a un mayor número de ensayos clínicos y por tanto del que se tienen un mayor conocimiento.

Actualmente, los estudios se centran en la monitorización de dichos fármacos para la optimización de la terapia con anticuerpos anti-TNF- α , así como en el uso de dichos fármacos en monoterapia o combinados con la farmacología convencional, ya que son muchas las evidencias que demuestran la eficacia de la terapia combinada entre anticuerpos anti-TNF- α e inmunomoduladores, aminosalicilatos o corticosteroides (Ward y cols., 2015).

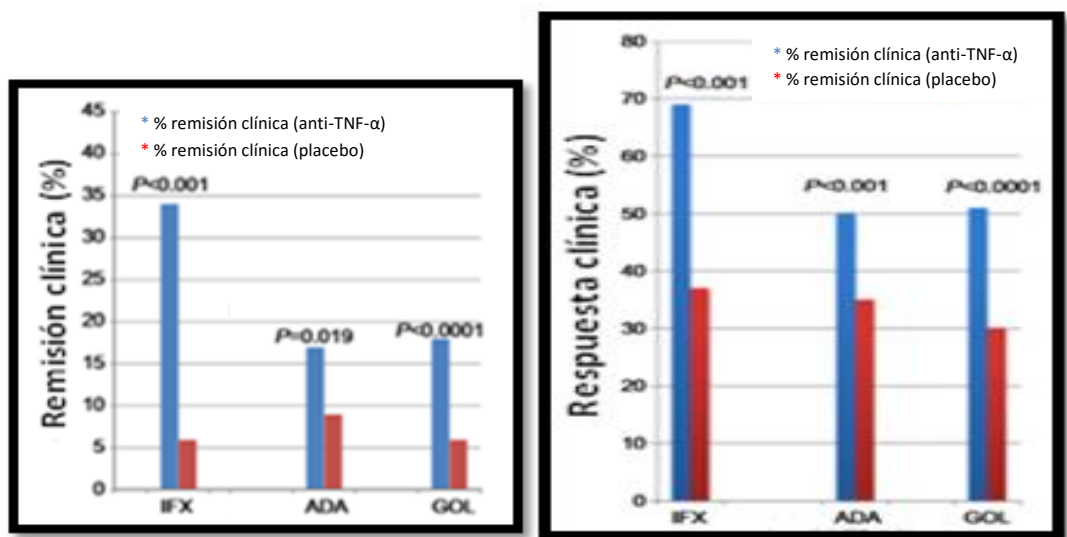


Imagen 5. Estudio comparativo de la actividad de los fármacos anti TNF- α frente a un placebo. IFX (Infiximab), ADA (Adalimumab), GOL (Golimumab). (Adaptado de (Fausel y Afzali, 2015).

No hay que olvidar que al igual que los otros agentes terapéuticos o inmunomoduladores, el tratamiento con anticuerpo monoclonales aumenta la susceptibilidad de un paciente a

bacterias, hongos e infecciones virales, debido a que su sistema inmunitario se encuentra debilitado y centralizado en la protección del intestino.

4.2.2.2. Anticuerpos anti-integrina

La patogénesis de la EII se caracteriza por la infiltración de leucocitos en el intestino que está mediada por quimiocinas y por la interacción entre las integrinas (que se encuentran en la superficie celular de los linfocitos) y sus ligandos específicos en las células endoteliales del intestino (Löwenberg y D'Haens, 2015).

La migración de linfocitos hacia la mucosa del intestino es un paso fundamental en el inicio inflamación y perpetuación de la EII. El bloqueo selectivo de la adhesión de las moléculas que participan en este proceso se puede lograr mediante el uso de los anticuerpos monoclonales anti-integrina (Martínez-Montiel y cols., 2006). Actualmente existen dos anticuerpos anti-integrinas empleados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Natalizumab y Vedolizumab.

Las integrinas son receptores transmembrana que median en la unión entre una célula y su entorno, tales como otras células o la matriz extracelular. Además, están presentes en la superficie celular en elevadas concentraciones y la adhesión en la que participan se ve favorecida en procesos inflamatorios. Con el uso de estos fármacos se pretende inhibir las integrinas y, con ello, la migración de los linfocitos al lugar de inflamación, reduciéndola por tanto (Imágenes 6 y 7).

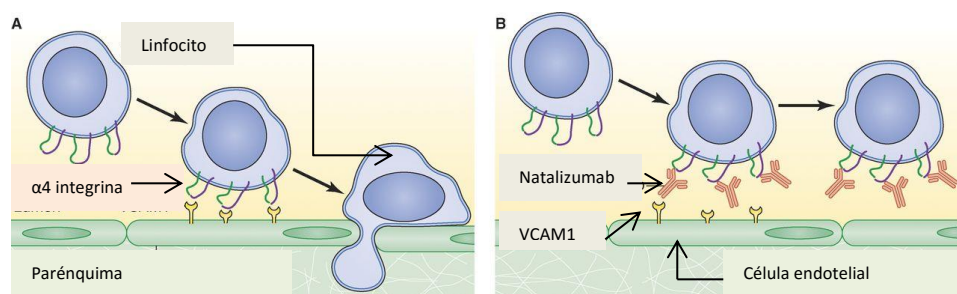


Imagen 6. Mecanismo de acción de Natalizumab (adaptado de (Martínez-Montiel y cols., 2006).

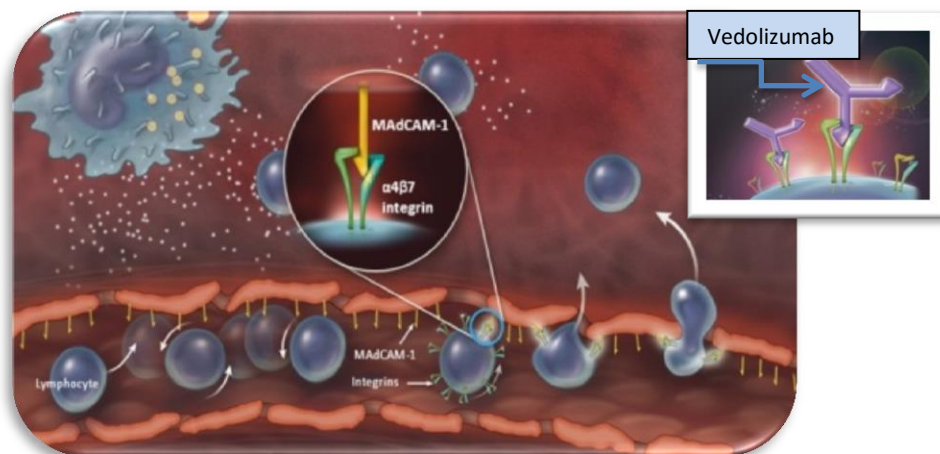


Imagen 7. Mecanismo de acción de Vedolizumab (adaptado de Pharmawiki, 2016).

Natalizumab: su uso en pacientes con EC fue aprobado en enero de 2008. Es un fármaco bien tolerado que se emplea para la inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad (Kazuo y Furusho, 2010). A pesar de ello, su uso se encuentra limitado debido a la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) que produce como efecto secundario más importante a nivel neurológico (Farrell y Peppercorn, 2016).

Vedolizumab: fue aprobado en mayo de 2014 (Farrell y Peppercorn, 2016) como herramienta para inducir y mantener la remisión en pacientes con EII moderada a severa que habían sido sometidos a intentos fallidos con terapias convencionales (Shahidi y cols., 2016).

A pesar de que su predecesor (Natalizumab) se encuentra relacionado con el desarrollo de LMP, no se han registrado efectos adversos graves en el uso de dicho fármaco. Entre sus efectos secundarios más comunes se encuentran: dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas, artralgia, infección del tracto respiratorio superior y fatiga (Lau y Tsai, 2016; Singh y cols., 2016; Shahidi y cols., 2016).

Los estudios demuestran la eficacia de estos fármacos frente a la EII con un alto porcentaje de inducción de la remisión así como de su mantenimiento (Imágenes 9 y 10). No obstante, a pesar de esto, se ha confirmado el grave efecto secundario que produce Natalizumab a nivel neurológico, por lo que su uso se encuentra estrictamente limitado, recomendándose el uso de Vedolizumab como una muy buena alternativa para el tratamiento de la EII. En la actualidad los estudios se centran en Vedolizumab y su optimización para el tratamiento de esta enfermedad, obteniendo unos resultados gratamente satisfactorios. Sin embargo, aún

se necesitan más estudios sobre sus perfiles de eficacia y seguridad y sobre el avance de nuevas terapias y enfoques terapéuticos (Lau y Tsai, 2016; Shahidi y cols., 2016).

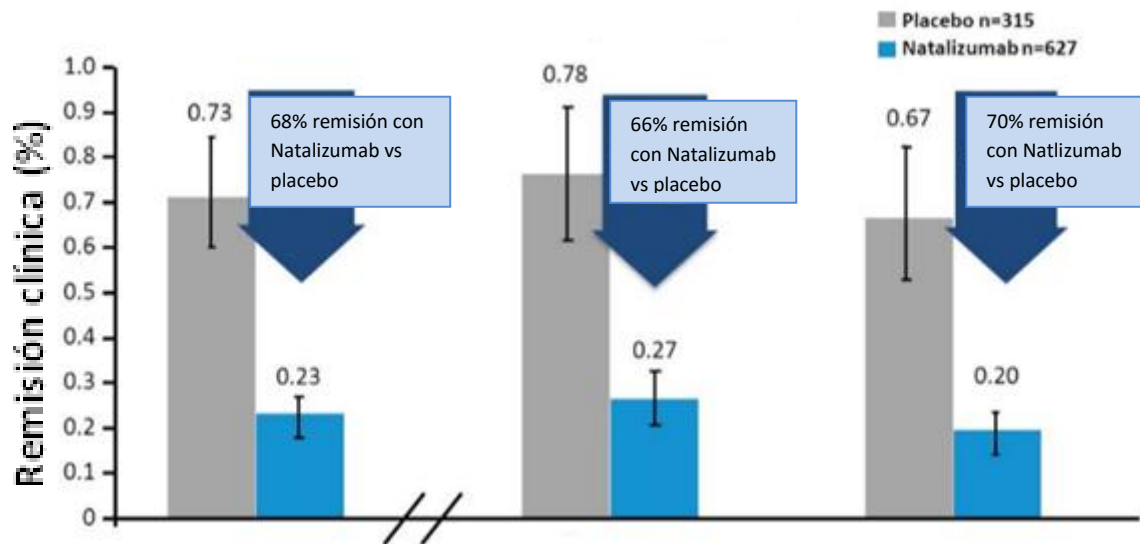


Imagen 8. Estudios comparativos de la actividad de Natalizumab frente a placebo (adaptado de Lau y Tsai, 2016).

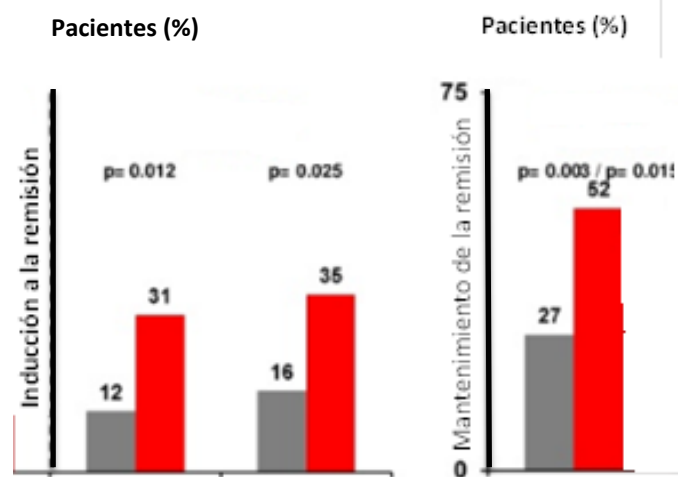


Imagen 9. Estudios comparativos de la actividad de Vedolizumab frente a placebo (adaptado de Shahidi y cols., 2016).

Mientras que la terapia anti-TNF y anti-integrina han revolucionado el tratamiento de la EII, sigue habiendo opciones limitadas para aquellos que sufren la falta de respuesta frente al

tratamiento o aquellos que sufren procesos infecciosos concomitantes. Esto pone de manifiesto la importancia de identificar una opción de tratamiento seguro y eficaz para estos pacientes.

4.2.3. Trasplante de materia fecal

Son muchos los estudios que se han realizado para analizar la microbiota específica patógena que contribuye a la aparición de la EII (Wang, 2014). Los posibles microorganismos patógenos asociados con el desarrollo de la EII son los siguientes:

- *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*
- *Escherichia coli* adherente-invasiva
- *Clostridium difficile*
- *Candida albicans*
- *Helicobacter* sp.
- *Campylobacter* spp. tal como *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter concisus*
- *Salmonella* sp.
- *Klebsiella* sp.
- *Yersinia* sp.
- *Listeria* sp.
- *Fusobacterium* sp.
- *Bacteroides fragilis*
- *Methanosphaera stadtmanae*
- *Norovirus*

Como hemos dicho en apartados anteriores, la población bacteriana que constituye la microbiota normal disminuye considerablemente en pacientes con EII, tanto en biodiversidad como en cantidad. Estudios demuestran como muchas bacterias potencialmente protectoras y anaerobias tales como *Bacteroides* sp., *Eubacterium* sp. y *Lactobacillus* sp., se reducen significativamente. Asimismo también se ven afectados sus funciones metabólicas produciendo importantes consecuencias que llevan a relacionarlas con el desarrollo de la EII (Wang, 2014).

Con el fin de cambiar directamente la composición microbiana intestinal del enfermo conferir un beneficio para la salud, se puede llevar a cabo la terapia conocida como

trasplante de microbiota fecal (FMT), que consiste en la administración de una solución de la materia fecal de un donante sano en el tracto intestinal de un destinatario enfermo (Bakken y cols., 2011; Espinoza y cols., 2014).

En 1958, Eiseman y colaboradores describieron el uso de enemas fecales como tratamiento para la colitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile*, marcando la introducción de FMT en la medicina convencional (Eiseman y cols., 1958).

El proceso implica generalmente la selección, en primer lugar, de un donante sin antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, metabólicas ni enfermedades malignas y la detección de los agentes patógenos potenciales. Las heces se preparan luego por mezcla con agua o solución salina normal, seguido de una etapa de filtración para eliminar cualquier partícula. La mezcla se puede administrar a través de un tubo nasogástrico, un tubo nasoyeyunal, esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia o enema de retención (Espinoza y cols., 2014; Gupta y cols., 2016) (Imagen 10).

La técnica FMT se empezó a utilizar para tratar la diarrea causada por *Clostridium difficile* obteniendo buenos resultados (Fischer y cols., 2016). No es de extrañar que una técnica en apariencia simple, “natural”, y económica sea llamativa y se haya propuesto su uso en otras afecciones y enfermedades en las que el desequilibrio de la microbiota intestinal parece jugar un papel importante, como es el caso de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. El éxito de FMT puede estar asociado con un aumento de la diversidad, riqueza y similitud de la microbiota intestinal y cierto cambio en la composición bacteriana (Shi y cols., 2016).

De los estudios realizados, aunque no se observaron acontecimientos adversos graves durante el seguimiento a corto plazo de los pacientes con EII tratados con FMT, se informó que algunos habrán desarrollado fiebre, escalofríos, hinchazón, flatulencia, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Además, algunos informes indicaron el empeoramiento de algunos pacientes tras FMT (Suskind y cols., 2015). Por lo tanto, FMT debe utilizarse con precaución hasta que su conocimiento y desarrollo sea de más alta calidad.

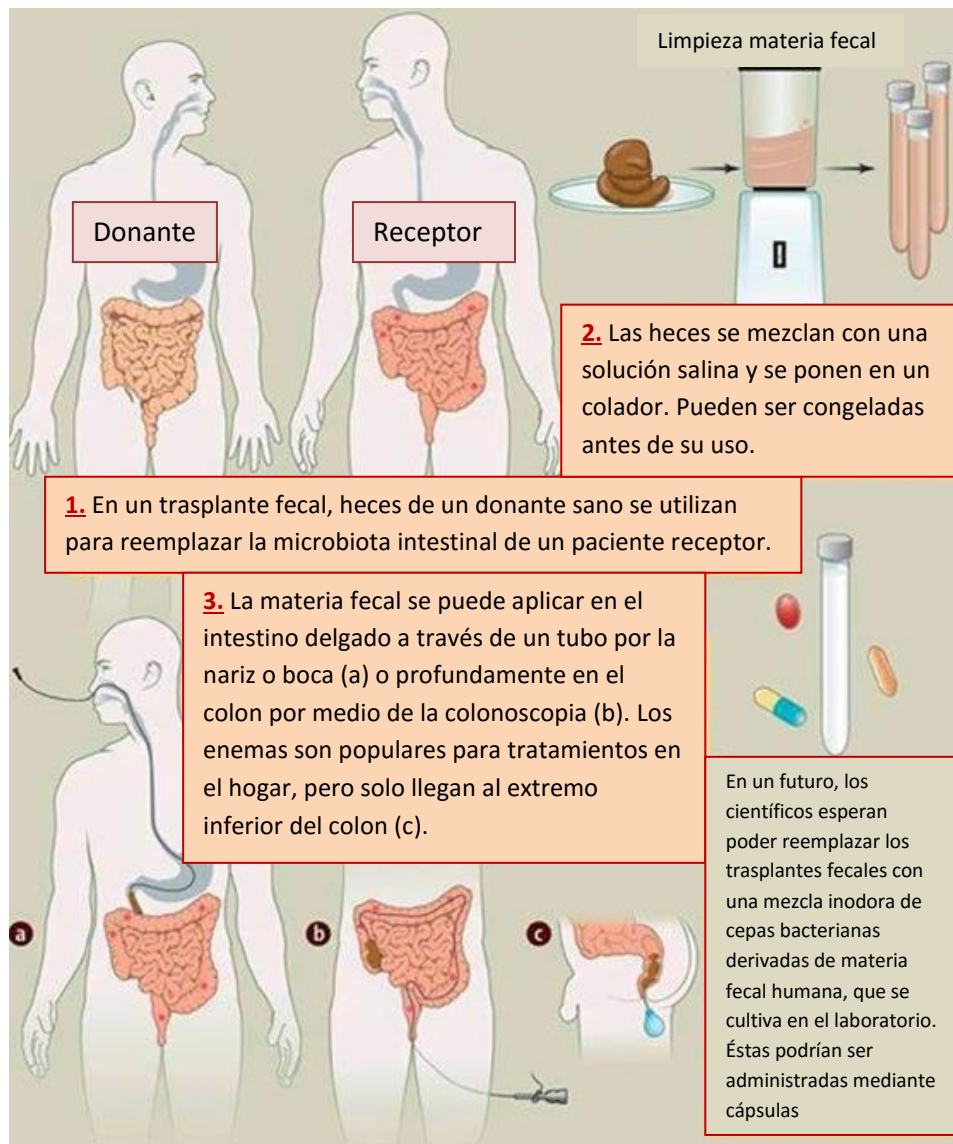


Imagen 10. Proceso del FMT (adaptado de Gupta y cols., 2016).

A día de hoy, se realizan ensayos con poder estadístico adecuado que evalúan su eficacia en la EII (Kelly y cols., 2015). A pesar de su difícil valoración dada la variedad de los pacientes analizados, en lo que respecta a la seguridad de la intervención, parece que los resultados no son tan buenos como en la infección por *C. difficile* aislada, debido probablemente a la fisiopatología multifactorial de la EII (Berro y cols., 2016).

La vía de administración óptima no parece estar tampoco clara. Si bien en la infección por *C. difficile* la infusión en el tracto intestinal inferior parece ser adecuada, en la EII podría justificarse más su administración por el tracto superior, ya que hay parte de la microbiota afectada que parece estar a ese nivel. Además, el número de infusiones adecuado tampoco

se ha estudiado de forma exhaustiva, con una gran variabilidad entre unas publicaciones y otras (Laniro y cols., 2014).

En conclusión, parece que la técnica del trasplante de heces está todavía lejos de poder ser asumida como un procedimiento con beneficios claros y aceptados de buena práctica clínica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Mientras no se realicen estudios controlados mayores y bien diseñados, el uso de la técnica de forma justificada se limita a los pacientes con diarrea por infección por *Clostridium difficile*.

4.3. OTRAS TERAPIAS BIOLÓGICAS NOVEDOSAS EN INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Existen otras terapias biológicas para el tratamiento de la EII, que aunque innovadoras, no tienen una eficacia demostrada. Aun así, cabe hacer mención sobre alguna de ellas.

4.3.1. CÉLULAS MADRE

El tratamiento actual de la EII está destinado a controlar el proceso inflamatorio intestinal, evitando así el daño estructural irreversible. Sin embargo, los resultados terapéuticos actuales son desalentadores (33% de los pacientes con EII no responden a la terapia anti-TNF- α). En base a todo lo anterior y a los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la EII, se están investigando nuevos fármacos biológicos y terapias celulares.

Entre las terapias celulares destaca el uso de células madre (CM) para el tratamiento de la EII. Éstas tienen la capacidad de reproducirse y dar lugar a todas las células diferenciadas (o especializadas) que el hombre necesita. Cuando una parte de un organismo se daña, las células madre son las responsables de la regeneración tisular, es decir, de producir nuevas células que reparen el tejido dañado, y también son las que reemplazan a las células que van muriendo naturalmente a lo largo de la vida del organismo (Duran y Hommes, 2016) (Imagen 11).

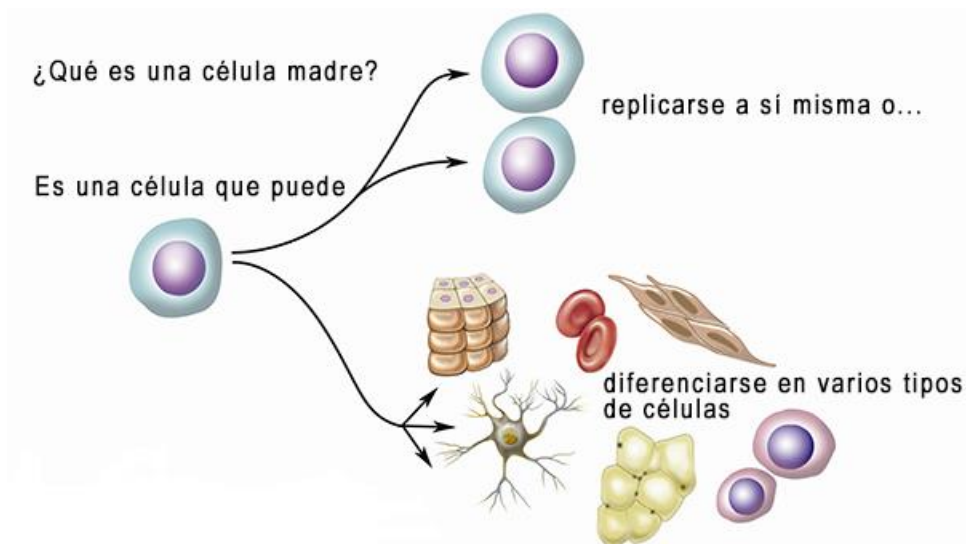


Imagen 11. Función de las células madre para el tratamiento de EII (adaptado de Ciencias naturales, 2016).

Las CM se obtienen principalmente de la medula ósea, sangre periférica y zonas vascularizadas del tejido adiposo. Estas células pueden obtenerse del propio paciente, lo que evita el posible rechazo por parte del sistema inmune en un injerto. Además, su reducida capacidad de proliferación y diferenciación disminuye el riesgo de formación de tumores.

Las terapias celulares son candidatas prometedoras para el tratamiento de la EII. Para ello, los estudios clínicos actuales utilizan células madre hematopoyéticas (HSC) y células madre mesenquimales (MSC). Dichos estudios se centran en establecer el mejor tipo de células madre, la vía de administración y la dosis óptima de las células para alcanzar una terapia eficaz y para garantizar la seguridad del paciente en profundidad. Por lo tanto, son necesarios estudios preclínicos usando diferentes modelos animales para comprender la patogénesis de la EII. Estos estudios facilitarán un mejor diseño de las terapias con células madre que con el tiempo se convertirán en una terapia clínica adecuada para los pacientes con EII (Flores y cols., 2015).

El trasplante de células madre mesenquimales (MSCT) parece ser una estrategia terapéutica en auge para la EII debido a su capacidad para migrar y actuar selectivamente en las zonas de lesión/inflamación después de la administración sistémica de inmunosupresores debido a sus propiedades curativas sobre los tejidos (Lee y cols., 2016). Sin embargo, los datos clínicos publicados sobre el trasplante de MSC en los pacientes con

EII mostraron resultados contradictorios. Una explicación para estos resultados podrían ser las diferentes fuentes utilizadas para obtener las MSC, que podrían tener distinta diferenciación y la capacidad de regeneración, así como la variedad de los protocolos usados para su aislamiento y cultivo. Por lo tanto, una mejor comprensión de la biología y los mecanismos de acción de las MSC y la exploración de otras fuentes de células madre en modelos preclínicos de EII son necesarios (Flores y cols., 2015; Lee y cols., 2016).

La médula ósea y el tejido adiposo son las principales fuentes de MSC para ambos estudios experimentales y clínicos. No obstante, estas fuentes tienen varias desventajas, tales como el procedimiento invasivo utilizado para su aislamiento, el pequeño número de MSC aisladas, y su baja proliferación y diferenciación, capacidades relacionadas con la edad del donante (Lee y cols., 2016). Por esta razón, en los últimos años la búsqueda de fuentes alternativas de tejido para las MSC se ha convertido de vital importancia. Tejidos de la placenta tanto fetal (líquido amniótico, membrana amniótica, vellosidades coriónicas) como materna representan una importante fuente de MSC con algunas ventajas, como el aislamiento de gran número de células de una manera no invasiva. Además, al igual que las MSC de médula ósea, las MSC derivadas de la placenta son células madre no inmunogénicas e inmunomoduladoras con alta capacidad de expansión y diferenciación (Zheng y cols., 2015).

Una cuestión importante en el uso de MSC es su seguridad. Aunque algunos estudios apoyan que existe riesgo de una transformación maligna de MSC, varios estudios recientes que utilizan diferentes tipos de MSC compatibles afirman que no hay ni riesgo *in vitro* del desarrollo de aberraciones cromosómicas después del cultivo a largo plazo ni la inducción *in vivo* de tumores (Stavely y cols., 2015).

Una vez que las MSC se injertan en el tejido intestinal dañado, pueden proliferar y diferenciarse en células madre intestinales, o secretar citocinas y factores de crecimiento que promuevan la proliferación y diferenciación de células madre intestinales con el fin de reparar las áreas lesionadas del tejido intestinal. Además de las capacidades de migración y la reparación de tejidos, las MSC, también tienen una función importante en la modulación de la inflamación y la activación de la respuesta inmune dentro de los tejidos lesionados. Estas propiedades inmunomoduladoras de las MSC son de especial importancia en el tratamiento de la EII (Ciccocioppo y cols., 2015).

Los estudios realizados hasta el momento se han hecho sobre animales, como por ejemplo un modelo de ratón inducido a CU o EC a través de trasplante de células procedente de diferentes pacientes (Forte y cols., 2015), y los resultados han sido positivos en cuanto a la reducción de la respuesta inflamatoria y la regeneración de los tejidos. Aunque el trabajo más importante en este campo es el estudio en fase III que tiene previsto incluir 330 pacientes que serán tratados con MSC en diferentes dosis, pero los resultados finales no se esperan hasta 2018 (Flores y cols., 2015).

Estos estudios, hasta el momento solo realizados en animales, consisten en la inducción a la colitis ulcerosa mediante la administración oral de dextrán sulfato sódico (DSS) durante un período relativamente corto, con características similares a los daños clínicos e histopatológicos que se observan en la colitis ulcerosa (UC). Una vez que se desarrolla la enfermedad, se lleva a cabo la administración de las MSC y, finalmente, se valoran los resultados (Seok Park y cols., 2015). Entre los resultados más importantes podemos destacar la reparación de tejidos intestinales (Imagen 12) (Park y cols., 2015), junto con una mejora histológica del tejido, una disminución en la gravedad y extensión de la inflamación, así como una mejora en los daños producidos en las criptas (Imagen 13) (Lee y cols., 2016).

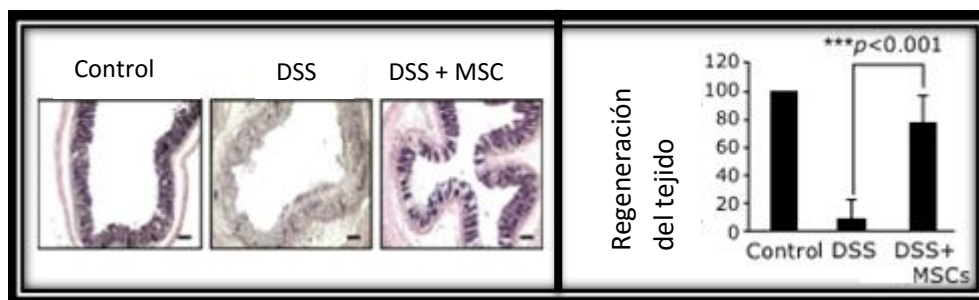


Imagen 14. Efecto regenerador del intestino producido por las MSC
DSS (dextrán sulfato sódico), MSC (células madre mesenquimales) (adaptado de Seok Park y cols., 2015).

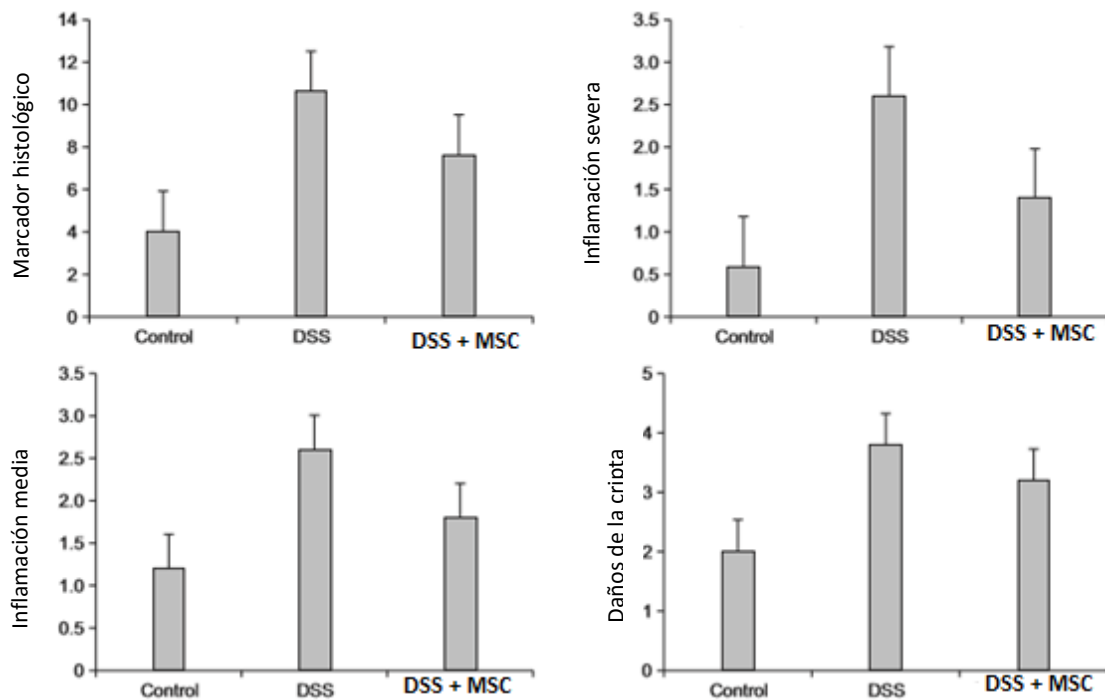


Imagen 13. Efecto a nivel histológico, inflamatorio y afección en las criptas intestinales del tratamiento con MSC. DSS (dextrán sulfato sódico), MSC (células madre mesenquimales) (adaptado de Lee y cols., 2016).

Los datos publicados confirman que el tratamiento con MSC es una opción terapéutica corta e intensiva que ofrece remisiones prolongadas en pacientes con enfermedades inmunológicamente mediadas, incluyendo la EII, refractarias al tratamiento convencional. Tras el empleo de MSC, se ha demostrado que pueden producirse recidivas de la enfermedad, por lo tanto, esta terapia no debe considerarse curativa sino más bien como un tratamiento con capacidad para modificar la historia natural de la enfermedad (Chinnadurai y cols., 2015). Además, dicho tratamiento se asocia a una baja toxicidad, y hasta la fecha, no hay mortalidad asociada. Sin embargo, cabe destacar que no está exento de toxicidad y efectos secundarios, por lo que es imprescindible restringirlo a pacientes seleccionados y debe efectuarse en centros con experiencia (Xing y cols., 2015). Es obvio que las MSC son una herramienta prometedora en el tratamiento de la EII. Sin embargo, aún queda una gran cantidad de trabajo por hacer para entender los mecanismos por los que las MSC regulan el sistema inmune y la homeostasis y reparación del tejido intestinal. Este conocimiento nos proporcionará nuevas herramientas para poner en práctica un tratamiento eficaz para la EII basado en las MSC (Ciccocioppo y cols., 2015).

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) en la EII se limitaría entonces a EC grave con pocas opciones terapéuticas. Se trata de pacientes que no responderían al tratamiento estándar y en los que la cirugía no es una opción debido a la extensión de la

enfermedad. Los estudios actuales se centran en HSCT autólogo, que está destinado a "reiniciar" el sistema inmune del paciente. Inicialmente se aplica quimioterapia para eliminar los linfocitos T y las células B de memoria del paciente y una vez realizado esto, se inicia el trasplante de células hematopoyéticas para reactivar el sistema inmune. Desafortunadamente, este efecto probablemente será transitorio hasta que las células de los pacientes activen los mecanismos inflamatorios de nuevo. Además, presenta una alta tasa de efectos secundarios (Flores y cols., 2015).

Además de las células madre mesenquimales y hematopoyéticas, se están investigando sobre otras células madre del organismo capaz de actuar frente a la EII. Entre estas células madre destacan las intestinales y los adipocitos.

Las células madre intestinales (SIC) son una rara población de células situadas en la base de la cripta. Las SICs se encargan de la renovación del epitelio intestinal que es reemplazado cada 4-5 días y de su regeneración después de una lesión o inflamación. Son capaces de dividirse y diferenciarse en todos los subtipos de células intestinales (enterocitos, células caliciformes, células de Paneth y células neuroendocrinas). Recientemente, la investigación en el campo de las SICs ha avanzado mucho y el trasplante de estas células presenta un alto potencial curativo. Sin embargo, los resultados muestran que aún tienen un uso muy limitado, pero ponen de manifiesto que las células madre intestinales son una fuente muy prometedora de células madre para la futura regeneración del tracto digestivo específica de cada paciente y, por tanto, una opción de alcanzar una medicina más personalizada para la EII (Flores y cols., 2015).

Por otro lado, los adipocitos derivados de células madre son otra alternativa debido a su fácil obtención y aislamiento y a la gran cantidad en la que se pueden obtener. Se han realizado diversos estudios que muestran su eficacia sobre modelos de ratón (Stavely y cols., 2015). Los ratones son inducidos al desarrollo de la EII con compuestos como ácido sinfónico para después ser tratados con células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano. Los resultados muestran un alivio de la severidad clínica e histopatológica de la inflamación intestinal y el aumento de la supervivencia. Además, se observó, una reducción de las citoquinas proinflamatorias como el factor TNF- α o IL-12, así como la expresión de las citoquinas antiinflamatorias tipo IL-10 (Xie y cols., 2015; Jung y cols., 2015; Ando y cols., 2008). A pesar de que los indicios son muy positivos, se necesitan más ensayos clínicos que avalen su eficacia para su uso.

4.3.2. TERAPIA CON HELMINTOS

El uso de helmintos es una posible terapia que podría tener un gran impacto a través de la inducción de una intensa regulación inmunitaria. Una explicación de su mecanismo de acción, es que los helmintos hacen que se produzca un aumento de IL-10 antiinflamatoria y de otros factores que fortalecen el sistema inmunitario como células Th2 (Maizels, 2016; Manuc y cols., 2016; Ledesma-Soto y cols., 2015).

Los estudios *in vitro* en animales mostraron resultados prometedores, pero se necesitan pruebas futuras teniendo en cuenta las desventajas de vivir con una infección. A pesar de que estos estudios muestran buenos resultados en cuanto a la disminución de la inflamación intestinal y la promoción de un epitelio intestinal normal, los estudios en humanos no han alcanzado los resultados esperados (Manuc y cols., 2016).

Otras ventajas de esta terapia incluyen un muy buen perfil de seguridad, una aplicación clínica para algunas manifestaciones extraintestinales y la posibilidad de administración de una dosis subcutánea (Manuc y cols., 2016; Mohammadi y cols., 2015).

4.3.3. MICROARN

Atendiendo al factor genético como uno de los causantes etiopatogénicos de la enfermedad, la terapia microARN es un blanco terapéutico potencial para la EII. La regulación postranscripcional de la expresión génica es única y está adquiriendo cada vez más importancia (Lee y cols., 2016).

Los estudios sobre los microARN se basan en sus mecanismos para la regulación genética, es decir, en su capacidad para actuar sobre múltiples genes diana y vías de señalización biológicas (Zidar y cols., 2016). El microARN es una molécula de ARN corto cuya función es regular los niveles de expresión de otros genes mediante su unión al ARNm y posterior escisión inhibiendo de esta forma la traducción.

La aplicación terapéutica consiste en inhibir la expresión de microARNs que dan lugar a la producción de determinados agentes patogénicos que favorecen el desarrollo de la enfermedad, con el fin de bloquear la progresión inflamatoria. Esta terapia puede llevarse a cabo mediante dos procedimientos (Imagen 14) (Fisher y Lin, 2016):

- a. oligonucleótidos antisentido complementarios a un microARN específico para inactivar el proceso proinflamatorio sobreexpresado.
- b. bloquear la expresión de un microARN específico que da lugar a la producción de agentes inflamatorios.

Hasta la fecha, no se ha publicado ninguna manipulación terapéutica de los microARNs en la EI en cualquiera de las líneas celulares o modelos animales.

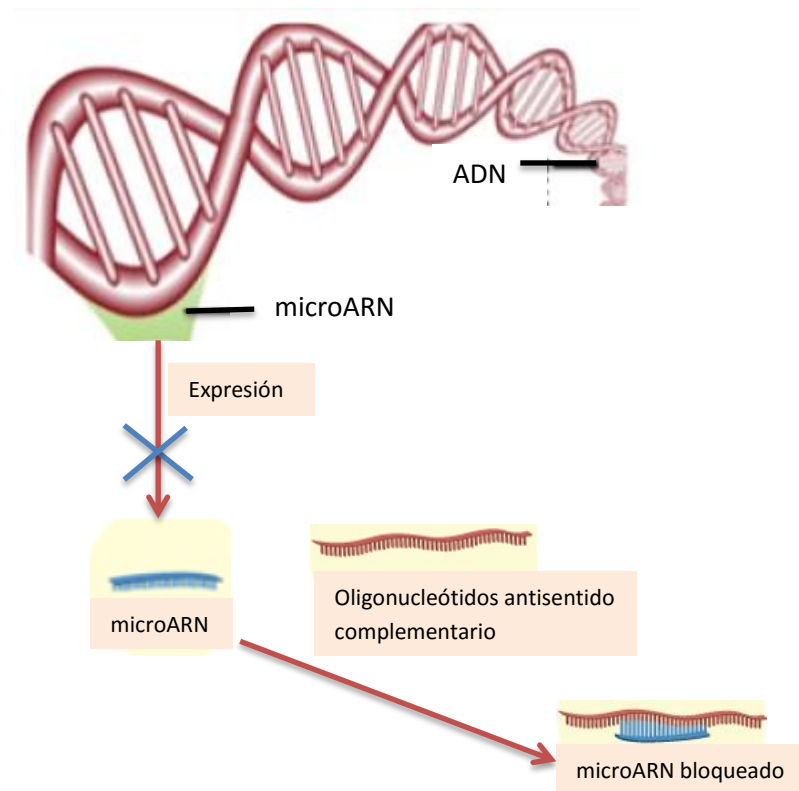


Imagen 14. Proceso a través del cual se inhibe el microARN específico que produce agentes inflamatorios y con ello el desarrollo de la enfermedad.

5. CONCLUSIONES

Los objetivos principales del tratamiento médico para la EII son obtener la mayor eficacia (inducción de remisión, prevención de la recidiva, mejora de la calidad de vida y obtención de la curación de la mucosa) con el mínimo riesgo (menores efectos secundarios de los tratamientos y reducción de las complicaciones de la enfermedad). El equilibrio entre estos dos puntos deriva en la obtención del beneficio clínico óptimo.

Durante las dos últimas décadas estamos asistiendo a un notable avance en el conocimiento de la fisiopatología de la EII que ha llevado a la aparición de nuevos agentes biológicos terapéuticos con importantes implicaciones para la práctica clínica. Por ello, tras la realización de esta revisión bibliográfica las principales conclusiones son:

- Existe una relación directa entre la microbiota intestinal y la EII por lo que sería necesario profundizar en los estudios realizados sobre probióticos y prebióticos para intentar prevenir la aparición y desarrollo de la enfermedad y así evitar o retrasar la aplicación de una terapia frente a la propia enfermedad.
- Realizar un estudio personalizado a cada paciente para administrar un anticuerpo monoclonal determinado en función de sus necesidades y características individuales con el fin de optimizar la terapia.
- Continuar con los ensayos de la terapia FMT para mejorar su aplicación ya que, según los resultados obtenidos, es una buena alternativa como tratamiento de la EII.
- Incrementar los ensayos clínicos dirigidos a la terapia con células madres ya que, de todas las estudiadas, es la que más se acerca a los objetivos buscados para el tratamiento de la EII. Además, logrando unos buenos resultados, podremos empezar su aplicación en humanos y con ello su implantación como terapéutica de dicha enfermedad. De esta manera, podría llegar a ser el tratamiento biológico más novedoso y probablemente con resultados sorprendentemente beneficiosos.

- Continuar avanzando con los estudios centrados en nuevas líneas de investigación como la terapia con microARN que, aunque de momento los resultados no son totalmente satisfactorias, están abriendo originales caminos hasta ahora desconocidos, cuyos resultados pueden llegar a ser incluso más acertados de lo esperado.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Agama Saavedra G. Métodos de extracción de las células madre y sus implicaciones éticas. Madrid. 2014 [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <https://prezi.com/sxgh7vfg4ta6/metodos-de-extraccion-de-las-celulas-madres-y-sus-implicanci/>
- Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Okazaki K, Ikehara S. Subcutaneous adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14 (6): 826-838.
- Asociación de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa de Alicante. Alicante. 2016 [en línea]. [consultado en Junio 2016]. Disponible en: http://www.accu.es/accuextr/boletin/bol30/09_a.htm
- Asri A, Sabour J, Atashi A, Soleimani M. Homing in hematopoietic stem cells: focus on regulatory role of CXCR7 on SDF1a/CXCR4 axis. *EXCLI J*. 2016; 15 (1): 134-143.
- Avila M, Ojcius D, Yilmaz O. The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA Cell Biol*. 2009; 28 (8): 405-411.
- Babickova J, Gardlik R. Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (40): 11321-11330.
- Bakken J, Borody T, Brandt L, Brill J, Demarco D, Franzos M, Kelly C, Khoruts A, Louie A, Martinelli L, Moore T, Russell G, Surawicz C. Treating *Clostridium difficile* Infection with Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9 (12): 1044-1049.
- Ben-Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; en prensa. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.023.
- Berro ZZ, Hamdan RH, Dandache IH, Saab MN, Karnib HH, Younes MH. Fecal microbiota transplantation for severe *clostridium difficile* infection after left ventricular assist device implantation: a case control study and concise review on the local and regional therapies. *BMC Infect Dis*. 2016; 16 (1): 234.
- Biotecnología. Fundación telefónica. Terapia celular y medicina regenerativa: métodos de obtención de células madre. Barcelona. 2013 [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <https://biotecnologia.fundaciontelefonica.com/2013/10/20/terapia-celular-y-medicina-regenerativa-metodos-de-obtencion-de-celulas-madre/>

- Bousvaros A. Overview of the management of Crohn disease in children and adolescents. UpToDate. 2016 [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-crohn-disease-in-children-and-adolescents>
- Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*. 2016; 44 (4): 257-266.
- Bringiotti R, Lerardi E, Lovero R, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2014; 5 (4): 550-559.
- Células Madre Web. Las Células Madre – Todo lo que Necesitas Saber. 4ª ed. Madrid. 2016 [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <http://www.celulasmadreweb.com/>
- Chermesh I, Shamir R. El papel de la microbiota en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Ann Nestlé*. 2009; 67 (1): 27-38.
- Chinnadurai R, Ng S, Velu V, Galipeau J. Challenges in animal modelling of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (16): 4779-4787.
- Ciccocioppo R, Cangemi G, Kruzliak P, Gallia A, Betti E, Badulli C, Martinetti M, Cervio M, Pecci A, Bozzi V, Dionigi P, Visai L, Gurrado A, Alvisi C, Picone C, Monti M, Bernardo M, Gobbi P, Corazza G. Ex vivo immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells on Crohn's disease mucosal T cells are largely dependent on indoleamine 2, 3-dioxygenase activity and cell-cell contact. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6 (1): 137.
- Ciencias naturales. Madrid. 2016 [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <http://www.areaciencias.com/celulas-madres.htm>
- Damaskos D, Kolios G. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: microflora 'on the scope'. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65 (4): 453-467.
- Duran NE, Hommes DW. Stem cell-based therapies in inflammatory bowel disease: promises and pitfalls. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9 (4): 533-547.
- Eiseman B, Silen W, Bascom G, Kauvar A. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958; 44 (5): 854-859.
- Espinoza R, Quera R, Meyer L, Rivera D. Fecal microbiota transplantation: first case report in Chile and review. *Rev chil Infectol*. 2014; 31 (4): 477-482.
- Farrell R, Peppercorn M. Overview of the medical management of severe or refractory Crohn disease in adults. UpToDate. 2016 [en línea]. [Consultado en Junio 2016].

Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-severe-or-refractory-crohn-disease-in-adults>

- Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis – comparative safety and efficacy of TNF- α antagonist. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 63-73.
- Ferran M, Pujol R. Seguridad de adalimumab. *Actas Dermosifiliogr*. Actas Dermosifiliogr. Barcelona. 2008; 99 (3): 15-24.
- Fisher K, Lin J. MicroRNA in inflammatory bowel disease: Translational research and clinical implication. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (43): 12274-12282.
- Fischer M, Kao D, Mehta S, Martin T, Dimitry J, Keshteli A, Cook G, Phelps E, Sipe B, Xu H, Kelly C. Predictors of Early Failure After Fecal Microbiota Transplantation for the Therapy of Clostridium Difficile Infection: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (7): 1024-1031.
- Flores A, Gómez-Gómez G, Masedo-González A, Martínez-Montiel P. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: A promising therapeutic strategy? *World J Stem Cells*. Madrid. 2015; 7 (2): 343-351.
- Forte D, Ciciarello M, Valerii MC, De Fazio L, Cavazza E, Giordano R, Parazzi V, Lazzari L, Laureti S, Rizzello F, Cavo M, Curti A, Lemoli RM, Spisni E, Catani L. Human cord blood-derived platelet lysate enhances the therapeutic activity of adipose-derived mesenchymal stromal cells isolated from Crohn's disease patients in a mouse model of colitis. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6 (1): 170.
- García-Bosch O, Gisbert J, Cañas-Ventura A, Merino O, Cabriada JL, García-Sánchez V, Gutiérrez A, Nos P, Peñalva M, Hinojosa J, García-Planella E, Muñoz F, Calvet X, Panés J. Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *J Crohns Colitis*. 2013; 7 (9): 717-722.
- Ghouri Y, Richards D, Rahimi E, Krill J, Jelinek K, DuPont A. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and symbiotic in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014; 9 (7): 473-487.
- Gómez Duque M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repert med cir*. 2011; 20 (2): 74-82.
- Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof E. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9 (2): 229-239.
- Guarner F. The intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Gastrohep*. 2011; 34 (3): 147-154.

- Head A, Jurenka J. Inflammatory Bowel Disease Part I: Ulcerative Colitis Pathophysiology and Conventional and Alternative Treatment Options. *Altern Med Rev.* 2003; 8 (3): 247-283.
- Head A, Jurenka J. Inflammatory Bowel Disease Part II: Crohn's Disease Pathophysiology and Conventional and Alternative Treatment Options. *Altern Med Rev.* 2004; 9 (4): 360-401.
- Jung WY, Kang JH, Kim KG, Kim HS, Jang BI, Park YH, Song IH. Human adipose-derived stem cells attenuate inflammatory bowel disease in IL-10 knockout mice. *Tissue Cell.* 2015; 47 (1): 86-93.
- Kazuo J, Furusho Y. Terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 75 (2): 52-55.
- Kelly C, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, Moore T, Wu G. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Rev gastroenterol.* 2015; 149 (1): 223-237.
- La voz de Galicia. Una técnica española mejora la eficacia del trasplante de heces. 2016 [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: http://www.lavozdegalicia.es/noticia/sociedad/2016/01/22/tecnica-espanola-mejora-eficacia-trasplante-heces/0003_201601G22P29993.htm
- Laniro G, Bibbó S, Scaldaferri F. Fecal microbiota transplantation in Inflammatory Bowel Disease: Beyond the Excitement. *Medicine.* 2014; 93 (19) [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <https://www.in-pacient.es/noticia/transplante-de-heces-como-tratamiento-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-donde-estamos-realmente/>
- Lau M, Tsai H. Review of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016; 7 (1): 107-111.
- Ledesma-Soto Y, Callejas B, Terrazas C, Reyes J, Espinoza-Jiménez A, González M, León-Cabrera S, Morales R, Olguín J, Saavedra R, Oghumu S, Satoskar A, Terrazas LI. Extraintestinal Helminth Infection Limits Pathology and Proinflammatory Cytokine Expression during DSS-Induced Ulcerative Colitis: A Role for Alternatively Activated Macrophages and Prostaglandins. *Biomed Res Int.* 2015; 2015 (2015): 1-17.
- Lee HJ, Oh SH, Jang HW, Kwon JH, Lee KJ, Kim CH, Park SJ, Hong SP, Cheon JH, Kim T, Kim WH. Long-Term Effects of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Chronic Coliti. *Gut Liver.* 2016; 10 (3): 412-419.

- Lee J, Park E, Kiyono H. MicroRNA-orchestrated pathophysiologic control in gut homeostasis and inflammation. *BMB reports*. 2016; 49 (5): 263-269.
- Lippert E, Müller M, Ott C. Golimumab in unresponsive ulcerative colitis. *Biologics*. 2014; 8 (1): 207-210.
- Löwenberg M, KH de Boer N, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014; 7 (1): 53-59.
- Löwenberg M, D'Haens G. Next-Generation Therapeutics for IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015; 17 (6): 21-29.
- Maizels R. Parasitic helminth infections and the control of human allergic and autoimmune disorders. *Clin Microbiol infc*. 2016; 22 (6): 481-486.
- Manuc T, Manuc M, Diculescu M. Recent insights into the molecular pathogenesis of Crohn's disease: a review of emerging therapeutic target. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; 9 (1): 59-70.
- Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Clinical effects of probiotics: what does the evidence says. *Rev Chil Nutr*. 2012; 39 (1): 98-110.
- Mañé A. Modelos experimentales in vivo de enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal. *Conceptos, modelos actuales y aplicabilidad*. *Nutr Hosp*. 2007; 22 (1): 178-189.
- Marquina D, Santos A. Probióticos, prebióticos y salud. *SEM*. Madrid. 2011: 24-27.
- Martínez-Montiel MP, Muñoz-Yagüe MT. Biologic therapies for chronic inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. Madrid. 2006; 98 (4): 265-291.
- Mayania H. The regulation of hematopoietic stem cell populations. Version 1. *F1000Res*. 2016; en prensa. Doi: 10.12688/f1000research.8532.1.
- Medina E, Fuentes D, Suárez L, Prieto G. Agencia Española de Pediatría. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid. 2014 [en línea]. [Consultado en febrero de 2016]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/eii.pdf>
- Mendoza Hernández JL, Lana Soto R, Díaz-Rubio M. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 3ª ed. Madrid: Arán; 2007. p. 76-80
- Mohammadi R, Hosseini-Safa A, Ehsani Ardakani MJ, Rostami-Nejad M. The relationship between intestinal parasites and some immune-mediated intestinal conditions. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015; 8 (2): 123-131.
- Nikfar S, Ehteshami-Afshar S, Abdollahi M. Is Certolizumab Pegol Safe and Effective in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease? A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *Iran Red Crescent Med J*. 2013; 15 (8): 668-675.

- Orel R, Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (33): 115050-115024.
- Pajares JM. Crohn y Colitis Ulcerosa: comprender para aceptar la enfermedad. 1ª ed. Madrid: Panamericana. 2010. p. 43-50.
- Park JS, Yi TG, Park JM, Han YM, Kim JH, Shin DH, Tak SJ, Lee K, Lee YS, Jeon MS, Hahm KB, Song SU, Park SH. Therapeutic effects of mouse bone marrow derived clonal mesenchymal stem cells in a mouse model of inflammatory bowel disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2015; 57 (3): 192-203.
- Pharmawiki. Medikamente und Gesundheit. 2016 [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Vedolizumab>
- Sandborn W, Lee S, Randall C, Gutierrez A, Schwartz D, Ambarkhane S, Kayhan C, Pierre-Louis B, Schreiber S, Lichtenstein G. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the Precise 3 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40 (8): 903-916.
- Seok Park J, Ghee Yi J, Min Park J, Min Han Y, Hyung Kim J, Hee Shin D, Ji Tak S, Lee K, Sook Lee Y, Shin Jeon M, Baik Hahm K, Song U, Hee Park S. Therapeutic effects of mouse bone marrow derived clonal mesenchymal stem cells in a mouse model of inflammatory bowel disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2015; 57 (3): 192-203.
- Sepúlveda S, Beltrán C, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: una mirada inmunológica. *Red Méd Chile*. 2008; 136 (3): 367-375.
- Shahidi N, Bressler B, Panaccione R. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016; 9 (3): 330-338.
- Shi Y, Dong Y, Huang W, Zhu D, Mao H, Su P. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157259.
- Singh H, Grewal N, Arora E, Kumar H, Kumar A. Vedolizumab: A novel anti-integrin drug for treatment of inflammatory bowel disease. *J Nat Sc Biol Med*. 2016; 7 (1): 4-9.
- Stavely R, Robinson AM, Miller S, Boyd R, Sakkal S, Nurgali K. Allogeneic guinea pig mesenchymal stem cells ameliorate neurological changes in experimental colitis. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 30 (6): 263.

- Stavely R, Robinson AM, Miller S, Boyd R, Sakkal S, Nurgali K. Human adult stem cells derived from adipose tissue and bone marrow attenuate enteric neuropathy in the guinea-pig model of acute colitis. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6 (1): 244.
- Suskind D, Brittnacher M, Wahbeh G, Shaffer M, Hayden H, Qin X, Singh N, Damman C, Hager K, Nielson H, Miller S. Fecal Microbial Transplant Effect on Clinical Outcomes and Fecal Microbiome in Active Crohn's Disease. *Origin Clin Arts.* 2015; 21 (3): 556-563.
- Universidad de Barcelona. Documento sobre obtención de células madre embrionarias. Barcelona: 2016 [en línea]. [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <http://www.ub.edu/fildt/archivos/cem.pdf>
- Wang Z, Yang Y, Chen Y, Yuan J, Sun G, Peng LH. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (40): 14805-14820.
- Ward MG, Irving PM, Sparrow MP. How should immunomodulators be optimized when used as combination therapy with anti-tumor necrosis factor agents in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (40): 11331-11342.
- Xie M, He X, Zhu J, He Z, He X, Lan P, Lian L. Experimental study of adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of Crohn's disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2015; 18 (1): 58-64.
- Xing Y, Chen X, Cao Y, Huang J, Xie X, Wei Y. Expression of Wnt and Notch signaling pathways in inflammatory bowel disease treated with mesenchymal stem cell transplantation: evaluation in a rat model. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6 (1): 101.
- Yamamoto M, Matsumoto S. Gut microbiota and colorectal cancer. *Genes Environment.* 2016; 38 (1): 11.
- Zheng YL, Sun YP, Zhang H, Liu WJ, Jiang R, Li WY, Zheng YH, Zhang ZG. Mesenchymal Stem Cells Obtained from Synovial Fluid Mesenchymal Stem Cell Derived Induced Pluripotent Stem Cells on a Matrigel Coating Exhibited Enhanced Proliferation and Differentiation Potential. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0144226.
- Zidar N, Boštjančič E, Jerala M, Kojc N, Drobne D, Štabuc B, Glavač D. Down-regulation of microRNAs of the miR-200 family and up-regulation of Snail and Slug in inflammatory bowel diseases - hallmark of epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Mol Med.* 2016; en prensa. Doi: 10.1111/jcmm.12869.